

## **Изучение эффективности действия препарата диамин фторида серебра**

**Айтмуратова Мафтуна Кутлимуратовна**

Ташкентский Государственный Стоматологический институт

Студент 1 го курса магистратуры

+998958176494

[aytmuratovamaftuna15@gmail.com](mailto:aytmuratovamaftuna15@gmail.com)

Научный руководитель **Диникулов Журабек Абдунабиевич**

### **Аннотация.**

Диамин фторид серебра (SDF) представляет собой соединение, получившее широкое признание в стоматологии благодаря своей способности эффективно ингибировать кариозный процесс и оказывать антимикробное действие. Настоящая обзорная статья посвящена анализу современных данных об эффективности применения SDF в клинической практике. В работе рассматриваются механизмы действия препарата, его влияние на реминерализацию твердых тканей зуба, а также противомикробные свойства и влияние на пульпу зуба. Особое внимание уделено клиническим исследованиям, сравнивающим SDF с другими методами лечения начального и прогрессирующего кариеса у детей и взрослых. Освещаются возможные побочные эффекты, включая изменение цвета зубов, и подходы к их минимизации. Обзор подчеркивает высокий потенциал SDF как неинвазивного, экономически эффективного и клинически значимого средства в профилактике и лечении кариеса.

### **Введение.**

Фторид диамин серебра (ФДС) является неинвазивным препаратом, который широко используется для лечения кариеса зубов [9]. В качестве раствора для местного применения флуоресцентного рида он содержит высокую концентрацию ионов фтора и серебра [5].

SDF используется в стоматологии уже более 50 лет [24]. Впервые он был использован в 1969 году в Японии в качестве эффективного решения для остановки кариеса зубов [25]. С тех пор SDF широко используются в Восточной Азии и Латинской Америке [26]. Министерство здравоохранения Канады одобрило использование ФДС в Канаде в 2017 году [27,28]. Позже ФДС был представлен в Великобритании в качестве десенсибилизирующего агента с

использованием не по прямому назначению в качестве решения для остановки кариеса [29]. В 2014 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) предоставило SDF доступ на американские рынки в качестве десенсибилизирующего дентина агента [29]. Американская академия детской стоматологии рекомендовала его для остановки кариеса молочных зубов в рамках комплексной программы лечения кариеса [30]. В 2020 году Американская стоматологическая ассоциация поддержала использование ФДС для лечения кариеса

Принцип действия ранних средств заключался в нанесении нитрата серебра и восстановителя, вследствие чего серебро осаждалось в металлической форме. Это обеспечивало антибактериальный эффект, однако сопровождалось рядом недостатков, таких как изменение цвета зубов, раздражение пульпы, необходимость изоляции и многоэтапность процедуры.

Во второй половине XX века в Японии начали использовать диамминсереброфторид, обладающий более высокой кариесостойкой эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов. Это вещество формирует на поверхности зуба стойкий защитный слой, непроницаемый для микроорганизмов, и способствует реминерализации тканей благодаря образованию фторида кальция.

Согласно исследованиям J.C. Llodra и соавторов, при двукратном ежегодном нанесении ФДС в течение трёх лет, начиная с шестилетнего возраста, наблюдалось снижение частоты кариеса на 65% на поверхности первых постоянных моляров и на 80% — на временных клыках и молярах.[14] У детей дошкольного возраста однократное нанесение препарата в год на протяжении 30 месяцев обеспечивало снижение кариеса временных резцов и клыков в пределах 70–84%, в зависимости от техники нанесения. Это превосходило эффективность четырёхкратного применения фторлака Duraphat (5% NaF), при котором показатель составлял 44–56%.[9]

### **Основная часть**

#### *Механизм действия диамина фторида серебра*

ФДС действует комплексно: серебро подавляет рост бактерий и вызывает коагуляцию белков, obtурируя дентинные каналы, а фтор взаимодействует с гидроксиапатитами, способствуя минерализации. Химическая реакция, происходящая при аппликации ФДС, приводит к образованию фосфата серебра, фторида кальция, а также других соединений, стабилизирующих твердые ткани зубов.[8,15,18]

Упрощенная схема химической реакции, протекающей при аппликации ФДС ( $\text{Ag}[(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ ) на твердые ткани зубов, может быть записана следующим образом:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{Ag}[(\text{NH}_3)_2]\text{F} \rightarrow \text{Ag}_3\text{PO}_4 \downarrow + \text{CaF}_2 + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Ионы серебра могут проникать в твердые ткани зубов при нанесении ФДС на дентин [31]. ФДС состоит в основном из диамина-ионного комплекса серебра  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$  и ионов фтора ( $\text{F}^-$ ). Ионы серебра высвобождаются из этого комплекса после применения ФДС [32]. Эти ионы серебра вступают в реакцию с гидроксиапатитом с образованием фосфата серебра. Однако фосфат серебра нестабилен и быстро восстанавливается обратно в ионы серебра [33]. Ионы серебра могут вступать в реакцию с коллагеном в дентине, в результате чего коллаген восстанавливает ионы с образованием металлического серебра. Коллаген в твердых тканях зубов уже обнажен из-за деминерализации кислыми побочными продуктами бактерий, образующих кариес. Чем больше коллаген подвергается воздействию, тем большее количество ионов серебра будет восстановлено до металлического серебра за более короткое время. Этот процесс приводит к обесцвечиванию черного цвета. Тем не менее, глубина проникновения серебра и глубина обесцвечивания зубов в некоторых исследованиях отличались [31]. Уровни проникновения ионов серебра были по-разному зарегистрированы в предыдущих исследованиях твердых тканей зубов. В одном исследовании сообщалось, что глубина проникновения серебра составляла от 25 до 200 мкм, в то время как в описании случая Бимштейна и Дамма [35] глубина проникновения серебра достигала 1 мм в дентине. В последнем исследовании сообщалось, что повышенная глубина проникновения серебра была связана с близостью полости к пульпе, молодым возрастом пациента и увеличенным диаметром дентинных канальцев в этой области. В другом исследовании сообщалось, что серебро проникло по всей толщине деминерализованного дентина и распространилось в соседний здоровый дентин [31]. Стоит отметить, что в одном исследовании серебро было обнаружено в ткани пульпы [36]. Проникновение серебра в ткань пульпы в этом исследовании может быть связано с типом использованных образцов, которые представляли собой молочные зубы с глубокими кариозными поражениями [36]. Однако это исследование не было включено в настоящий обзор, поскольку оно было сосредоточено на влиянии SDF на твердые ткани зубов.

*Изучение преимуществ метода лечения с помощью диамина фторида серебра*  
Преимущества ФДС

1. ФДС высокоэффективен как в профилактике, так и в лечении кариеса у детей. Он показывает лучшую динамику по сравнению с фторлаками, снижая частоту кариеса до 80% при редком применении. [14]

О терапевтическом потенциале фторида диамминсеребра свидетельствуют данные, согласно которым у шестилетних детей после регулярного применения ФДС (два раза в год на протяжении трёх лет) активные формы кариозных поражений на поверхностях первых постоянных и временных моляров, а также клыков, в 77% случаев переходили в неактивную стадию. У дошкольников, которым препарат наносили один раз в год в течение двух с половиной лет для лечения кариеса дентина временных резцов и клыков, наблюдалось полное прекращение развития заболевания на всех обработанных участках.[11]

Интересно, что эффективность ФДС в остановке прогрессирования кариеса не зависит от того, удалялись ли поражённые ткани перед аппликацией или нет. Это делает применение ФДС особенно удобным и неинвазивным методом лечения.[11]

Согласно результатам исследований S.P. McDonald, наибольший эффект достигается при использовании ФДС совместно с фторидом олова — частота дальнейшего прогрессирования кариеса в этом случае составляет лишь 5%. [17]. Кроме того, в работе E.C.M. Lo и коллег, где сравнивались результаты лечения 468 кариозных полостей в постоянных молярах у детей 6–7 лет с использованием ФДС и техники ART (атравматичного реставрационного лечения), было показано, что оба метода имеют сопоставимую эффективность через год наблюдения. [16]

2. Безопасность применения на плотных участках дентина делает ФДС подходящим даже для раннего вмешательства.

Гистологическое исследование пульпы временных зубов, удалённых по причине их физиологической резорбции, ранее пролеченных по поводу кариозного процесса методом аппликации фторида диаммина серебра (ФДС) с последующим атравматическим восстановлением стеклоиономерным цементом (ART-методика), проведённое спустя 3–58 месяцев после вмешательства, выявило признаки выраженной регенеративной активности в 90,9% случаев.

Дополнительно, данные экспериментальных гистологических исследований на животных (собаки) подтвердили отсутствие патологической реакции со стороны периапикальных тканей при применении ФДС в качестве антисептического агента для обработки корневых каналов.[12,18]

3. Препарат дешевле большинства традиционных методов, не требует дорогостоящего оборудования, и может применяться в полевых условиях, например, в школах.
4. Процедура нанесения проста, безболезненна и подходит даже для маленьких детей и тревожных пациентов.[14]
5. ФДС продолжает действовать в течение длительного времени, не теряя эффективности.[10]
6. Потемнение зубов при использовании ФДС менее выражено по сравнению с предыдущими средствами на основе серебра.
7. Процедура требует меньше времени и этапов, часто ограничиваясь одной аппликацией. Серебрение с использованием азотнокислого серебра требует проведения курса процедур (обычно 4–5), а применение ФДС – лишь одной процедуры.

*Изучение недостатков метода лечения с помощью диамин фторида серебра*

1. Потемнение участков зубов — основной эстетический недостаток. Хотя интенсивность окрашивания варьируется, в некоторых случаях оно наблюдается почти у всех пациентов при длительном применении. По данным *in vitro*-исследований, сероватое или тёмное окрашивание твёрдых тканей зуба при обработке кариозных полостей препаратами на основе фторида диамин серебра (ФДС) наблюдается в 10–20% случаев, что зависит от состава конкретного коммерческого продукта [10].

Однако при длительном применении ФДС для лечения кариеса временных зубов — дважды в год на протяжении трёх лет — частота изменения цвета возрастает до 97% [14].

Изменение цвета эмали оказывает отрицательное влияние на эстетическое восприятие улыбки, в связи с чем рекомендуется предварительно информировать родителей ребёнка о возможном побочном эффекте до начала лечения.

Тем не менее, согласно результатам исследования Chu С.Н. и соавт. [11], проведённого среди 123 детей в возрасте 3–5 лет, получавших лечение кариеса временных резцов и клыков с использованием ФДС, наличие тёмных, некариозно-стабилизированных очагов не приводило к увеличению уровня неудовлетворённости со стороны родителей.

2. Небольшой металлический привкус во рту, как правило, кратковременный и не вызывает значительного дискомфорта.[9,13]

### *Формирование третичного дентина*

SDF способствует образованию третичного дентина, контролируя тяжесть раздражения. Сильные уровни раздражения приводят к некрозу пульпы зуба, в то время как легкие или умеренные уровни раздражения пульпы помогают в протекании третичного формирования дентина [22]. Скорость формирования третичного дентина напрямую связана с тяжестью нанесенной травмы пульпы [19]. Травма может быть вызвана микроорганизмами и их побочными продуктами, оперативными процедурами или используемыми восстановительными материалами. В исследовании Kogwar et al. [23] был выполнен тот же дизайн полости и оперативные методы для контроля переменных, возникающих в результате хирургических процедур. Их результаты показали, что третичное образование дентина было связано с применяемыми материалами для подкладки, поскольку применение SDF было способно блокировать дентинные каналы из-за осаждения ионов и его реминерализующего эффекта.

### *Воспалительный ответ пульпы при нанесении ФДС*

Легкое воспаление и нормальная архитектура пульпы наблюдались при введении ФДС в глубокие полости без обнажения пульпы, даже в тех случаях, когда остаточная толщина дентина составляла от 0,25 мм до 0,50 мм [23]. Комплекс дентин-пульпа обладает защитной реакцией против раздражителей из окружающей среды, таких как кислоты, вырабатываемые бактериями полости рта, механическое раздражение при хирургических процедурах или химические раздражители от реставрационных материалов. При глубоких кариозных поражениях микроорганизмы и побочные продукты их метаболизма могут проходить через дентинные каналы и раздражать пульпу зуба даже без прямого контакта с тканью пульпы зуба. Эти токсины являются одним из основных факторов, вызывающих обратимое или необратимое повреждение пульпы [37]. Применение ФДС может блокировать попадание раздражителей в пульпу так как ФДС содержит высокие концентрации как фторидов, так и ионов серебра, которые могут уничтожать и подавлять рост микроорганизмов в глубокой полости [39]. ФДС также снижает метаболическую активность бактерий [40].

Уменьшение количества микроорганизмов и их побочных продуктов может привести к уменьшению раздражения пульпы зуба. Кроме того, на поверхности деминерализованного дентина после нанесения ФДС были обнаружены осадки серебра [21]. Осадки серебра могут блокировать дентинные каналы и

предотвращать попадание микроорганизмов и их побочных продуктов в пульпу [38]. Кроме того, поверхность стала прочной к адгезии бактерий [41]. Однако прямое нанесение ФДС на обнаженную пульпу зуба показало противоречивые результаты. В большинстве случаев наблюдалось выраженное воспаление и некроз пульпы зуба [35]. В исследовании Hosoya et al. [43] наблюдалось большее количество зубов с полным и частичным некрозом пульповой ткани в опытной группе по сравнению с контрольной группой. Такой результат может быть обусловлен накоплением высокой концентрации ФДС в пульпе за такой короткий период наблюдения, который не позволил вымыть ФДС при нормальной циркуляции пульпы. Эти исходы могут быть объяснены токсическим эффектом высокой концентрации ионов серебра в ФДС. Раствор серебра, содержащий высокую концентрацию ионов металлического серебра, может быть токсичен для клеток при прямом контакте [42]. Результаты исследования Kim et al. [44] также подтвердили, что ФДС является цитотоксичным для клеток пульпы зубов при прямом контакте, даже при низкой концентрации (0,038% или 0,0038%). Однако в исследовании Hosoya et al. [43] третичное образование дентина наблюдалось в одном зубе при непосредственном нанесении ФДС на пульпу зуба через 30 дней. Перфорированная пульповая камера закрывалась сформированным третичным дентином [43]. Никакого убедительного объяснения такому результату предоставлено не было. Было высказано предположение, что восстановление твердых тканей в основном связано с иммунным ответом хозяина. Из этого результата нельзя сделать однозначного вывода, так как это изолированная находка, основанная на одном зубе.

Бактерии не были обнаружены внутри пульповой камеры после непрямого применения ФДС. Только в тематическом исследовании (1 зуб) Бимистейн и Дамм [30] оценивалось присутствие бактерий с комплексом дентин-пульпа после приема SDF в качестве непрямого агента для укупорки пульпы. В дентине или внутри пульпы не было обнаружено жизнеспособных микроорганизмов, но этот вывод пока не может быть обобщен, так как он был обнаружен только в одном зубе. Сильное антибактериальное действие SDF было доказано серией лабораторных исследований. SDF ингибировал рост одиночных видов, двойных видов и множественных видов кариесогенных биопленок [39,2.3], что логично, учитывая, что антибактериальный эффект серебра хорошо известен [48]. Кроме того, мертвые серебряные бактериальные клетки убивают живые бактериальные клетки, как только они вступают в контакт. Это известно как «эффект зомби» [1]. ФДС в основном используется в технике минимального вмешательства и может

не сопровождается установкой реставрации. Это приводит к тому, что в ротовой полости остаются обнаженные твердые ткани зубов. Наличие материала с сильными антибактериальными свойствами, такого как ФДС, может уничтожить бактерии в комплексе дентин-пульпа и поддерживать этот вид барьера против микроорганизмов.

### **Выводы**

1. Фторид диамминсеребра (ФДС) – перспективный препарат для использования в стоматологии, особенно с целью профилактики и лечения кариеса. Но имеются вопросы, требующие дальнейшего изучения препаратов ФДС и, возможно, их усовершенствования.
2. Согласно ограниченной доступной литературе, прямое применение SDF вызывает некроз пульпы. Непрямое применение SDF, как правило, биосовместимо с тканью пульпы зуба с легкой воспалительной реакцией, повышенной одонтобластной активностью и усиленным формированием третичного дентина. Будущие исследования с точными количественными и качественными тестами, большим размером выборки и более длительным временем наблюдения необходимы для понимания биологической активности пульпы зуба для лечения SDF
3. Несмотря на ограниченность вышеупомянутых исследований, такие подходы и усилия должны быть признаны. Они представляют собой первые шаги на пути к определению направления для будущих исследований. Исходя из полученных данных, наличие SDF в сочетании с правильной концентрацией и надлежащим расстоянием от пульпы можно считать катализатором процесса репарации дентин-пульпового комплекса. Необходимы дальнейшие исследования *in vitro* для уточнения механизма этого действия. Кроме того, необходимы дополнительные клинические исследования с более мелкими деталями, большими выборками и различными условиями тестирования.

### **Литература.**

1. G. Rossi, A. Squassi, P. Mandalunis, A. Kaplan, Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex: ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars, *Acta Odontol. Latinoam.* 30 (1) (2017) 5–12.
2. O.Y. Yu, I.S. Zhao, M.L. Mei, E.C.M. Lo, C.H. Chu, Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions, *J. Dent.* (2018) 65–71, <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.007>.
3. C.H. Chu, L. Mei, C.J. Seneviratne, E.C.M. Lo, Effects of silver diamine fluoride on

dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms, *Int. J. Paediatr. Dent.* 22 (1) (2012) 2–10, <https://doi.org/10.1111/j.1365-263x.2011.01149>.

4. W. Sim, R.T. Barnard, M.A.T. Blaskovich, Z.M. Ziora, Antimicrobial silver in medicinal and consumer applications: a patent review of the past decade (2007)-(2017), *Antibiotics (Basel)* 7 (4) (2018) 93, <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040093>.

5. Ковальчук Н.В. Кариес зубов и его профилактика у школьников с нарушением развития интеллекта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1999. 20 с.

6. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / под ред. О.О. Янушевича. М.: МГМСУ, 2009. 228 с.

7. Тумшевиц О.Н. Профилактика патологии зубочелюстной системы при неблагоприятном антенатальном и постнатальном периоде развития. Красноярск: Из-во КрасГМА, 2005. 225 с.

8. Усачев В.В., Суетенков Д.Е. // Стоматология детского возраста

9. Фурсик Д.И. Сравнительная эффективность различных методов профилактики кариеса жевательной поверхности молочных моляров у детей в возрасте 1–5 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 23 с.

10. Chu C.H., Lo E.C. // *J. Dent.* – 2008. – V. 36 (6). – P.

11. Chu C.H., Lo E.C.M., Lin H.C. // *J. Dent. Res.* – 2002. V. 81 (11). – P. 767–770.

12. Gotjamanos T. // *Aust. Dent. J.* – 1997. – V. 42 (1). – P. 66–67.

13. Knight G.M., McIntyre J.M., Craig G.G. et al. // *Aust. Dent. J.* – 2007. – V. 52 (1). – P. 16–21.

14. Llodra J.C. et al. // *J. Dent. Res.* – 2005. – V. 84 (8). – P. 721–724.

15. Lo E.C.M., Chu C.H., Lin H.C. // *J. Dent. Res.* – 2001. – V. 80 (12). – P. 2071–2074.

16. Lo E.C.M., Wong A., Chu C., Lin H.C. // IADR/AADR/CADR 85th General session and exhibition

[Electronic resource]. – 2007. Mode of access: [http://iadr.confex.com/iadr/2007orleans/techprogram/abstract\\_89680.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2007orleans/techprogram/abstract_89680.htm). – Date of access 2

17. McDonald S.P., Sheiham A. // *Int. Dent. J.* – 1994. – V. 44 (5). – P. 465–470.

18. Tonouchi T. // *Gifu Shika Gakkai Zasshi.* – 1989.

19. M. Sayed, N. Matsui, M. Uo, T. Nikaido, M. Oikawa, M.F. Burrow, J. Tagami, Morphological and elemental analysis of silver penetration into sound/demineralized dentin after SDF application, *Dent. Mater.* 35 (12) (2019) 1718–1727, <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.08.111>.

20. M.L. Mei, Q.L. Li, C.H. Chu, C.K. Yiu, E.C. Lo, The inhibitory effects of silver diamine fluoride at different concentrations on matrix metalloproteinases, *Dent. Mater.* 28 (8) (2012) 903–908, <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.04.011>.

21. Y.L. Lou, M.G. Botelho, B.W. Darvell, Reaction of silver diamine [corrected] fluoride with hydroxyapatite and protein, *J. Dent.* 39 (9) (2011) 612–618, <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.06.008>.

22. R.F. Klinge, Further observations on tertiary dentin in human deciduous teeth, *Adv. Dent. Res.* 15 (2001) 76–79, <https://doi.org/10.1177/08959374010150011901>.

23. A. Korwar, S. Sharma, A. Logani, N. Shah, Pulp response to high fluoride releasing glass ionomer, silver diamine fluoride, and calcium hydroxide used for indirect pulp treatment: an in-vivo comparative study, *Contemp. Clin. Dent.* 6 (3) (2015) 288–292, <https://doi.org/10.4103/0976-237x.161855>.

24. J. Zhang, S.-R. Got, I.X. Yin, E.C.-M. Lo, C.-H. Chu, A concise review of silver diamine fluoride on oral biofilm, *Appl. Sci.* 11 (7) (2021) 3232, <https://doi.org/10.3390/app11073232>.

25. R. Yamaga, Arrestment of caries of deciduous teeth with diamine silver fluoride, *Dent. Outlook* 33 (1969) 1007–1013.

26. Y.O. Crystal, R. Niederman, Evidence-based dentistry update on silver diamine fluoride, *Dent. Clin. North Am.* 63 (1) (2019) 45–68, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.011>.

27. L. Timms, O. Sumner, C. Deery, H.J. Rogers, Everyone else is using it, so why isn't

the UK? Silver diamine fluoride for children and young people, *Community Dent. Health.* 37 (2) (2020) 143–149, [https://doi.org/10.1922/cdh\\_00008timms07](https://doi.org/10.1922/cdh_00008timms07).

28. H. Canada, Natural health products database: advantage arrest–38% silver diamine fluoride, *Elevate Oral Care* (2017). <https://health-products.canada.ca/lnhpd-bd>

psnh/info.do?licence=80075746 (Accessed February 19, 2021).

29. N. Seifo, M. Robertson, J. MacLean, K. Blain, S. Grosse, R. Milne, C. Seeballuck, N. Innes, The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice, *Br. Dent. J.* 228 (2) (2020) 75–81, <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1203-9>.

30. Y.O. Crystal, A.A. Marghalani, S.D. Ureles, J.T. Wright, R. Sulyanto, K. Divaris, M. Fontana, L. Graham, Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs, *Pediatr. Dent.* 39 (5) (2017) 135–145.

31. C.H. Chu, A.H. Lee, L. Zheng, M.L. Mei, G.C. Chan, Arresting rampant dental caries with silver diamine fluoride in a young teenager suffering from chronic oral graft versus host disease post-bone marrow transplantation: a case report, *BMC Res. Notes* 7 (2014) 1–4, <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-3>.

32. H.P. Tan, E.C. Lo, J.E. Dyson, Y. Luo, E.F. Corbet, A randomized trial on root caries prevention in elders, *J. Dent. Res.* 89 (10) (2010) 1086–1090, <https://doi.org/10.1177/0022034510375825>.

33. M.L. Mei, L. Ito, Y. Cao, Q.L. Li, E.C. Lo, C.H. Chu, Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation, *J. Dent.* 41 (9) (2013) 809–817, <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.06.009>.

34. N. Seifo, M. Robertson, J. MacLean, K. Blain, S. Grosse, R. Milne, C. Seeballuck, N. Innes, The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice, *Br. Dent. J.* 228 (2) (2020) 75–81, <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1203-9>.

35. E. Bimstein, D. Damm, Human primary tooth histology six months after treatment with silver diamine fluoride, *J. Clin. Pediatr. Dent.* 42 (6) (2018) 442–444, <https://doi.org/10.17796/1053-4625-42.6.6>.

36. Y.H. Li, Y.Y. Liu, W.J. Psoter, O.M. Nguyen, T.G. Bromage, M.A. Walters, B. Hu, S. Rabieh, F.C. Kumararaja, Assessment of the silver penetration and distribution in carious lesions of deciduous teeth treated with silver diamine fluoride, *Caries Res.* 53 (4) (2019) 431–440, <https://doi.org/10.1159/000496210>.

37. C. Yu, P.V. Abbott, An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury, *Aust. Dent. J.* 52 (1 Suppl) (2007) S4–16, <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2007.tb00525.x>.

38. Y.H. Li, Y.Y. Liu, W.J. Psoter, O.M. Nguyen, T.G. Bromage, M.A. Walters, B. Hu, S. Rabieh, F.C. Kumararaja, Assessment of the silver penetration and distribution in carious lesions of deciduous teeth treated with silver diamine fluoride, *Caries Res.* 53 (4) (2019) 431–440, <https://doi.org/10.1159/000496210>.

- 39[42] M.L. Mei, Q.L. Li, C.H. Chu, E.C. Lo, L.P. Samaranayake, Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries, *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 12 (2013) 1–7, <https://doi.org/10.1186/1476-0711-12-4>.
- 40 T. Ishiguro, G. Mayanagi, M. Azumi, H. Otani, A. Fukushima, K. Sasaki, N. Takahashi, Sodium fluoride and silver diamine fluoride-coated tooth surfaces inhibit bacterial acid production at the bacteria/tooth interface, *J. Dent.* 84 (2019) 30–35, <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.12.017>.
- 41 M.E. Fancher, S. Fournier, J. Townsend, T.E. Lallier, Cytotoxic effects of silver diamine fluoride, *Am. J. Dent.* 32 (3) (2019) 152–156.
- 42 Z. Chi, H. Lin, W. Li, X. Zhang, Q. Zhang, In vitro assessment of the toxicity of small silver nanoparticles and silver ions to the red blood cells, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25 (32) (2018) 32373–32380, <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3217-2>.
43. [35] Y. Hosoya, K. Aritomi, G. Goto, [Pulpal response to diammine silver fluoride. (2). Application on exposed pulps], *Shoni Shikagaku Zasshi* 28 (2) (1990) 327–337.
44. [37] S. Kim, M. Nassar, Y. Tamura, N. Hiraishi, A. Jamleh, T. Nikaido, J. Tagami, The effect of reduced glutathione on the toxicity of silver diamine fluoride in rat pulpal cells, *J. Appl. Oral Sci.* 29 (2021), e20200859, <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0859>.
45. G. Rossi, A. Squassi, P. Mandalunis, A. Kaplan, Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex: ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars, *Acta Odontol. Latinoam.* 30 (1) (2017) 5–12.
46. O.Y. Yu, I.S. Zhao, M.L. Mei, E.C.M. Lo, C.H. Chu, Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions, *J. Dent.* (2018) 65–71, <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.08.007>.
47. C.H. Chu, L. Mei, C.J. Seneviratne, E.C.M. Lo, Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms, *Int. J. Paediatr. Dent.* 22 (1) (2012) 2–10, <https://doi.org/10.1111/j.1365-263x.2011.01149>.
48. W. Sim, R.T. Barnard, M.A.T. Blaskovich, Z.M. Ziora, Antimicrobial silver in medicinal and consumer applications: a patent review of the past decade (2007)- (2017), *Antibiotics (Basel)* 7 (4) (2018) 93, <https://doi.org/10.3390/>

antibiotics7040093.